

Ж. М. Полова¹, Л. Г. Алмакаєва²¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна² Національний фармацевтичний університет, Україна

Визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії

Метою роботи є визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії, що містить срібла та міді цитрати, декспантенол і призначений для антисептичної обробки вимені великої рогатої худоби.

Матеріали та методи. Об'єктом досліджень були зразки спрею із вмістом срібла та міді цитрату, декспантенолу та композиції допоміжних речовин. Кількісний вміст іонів срібла визначали тіоціанометрично. Кількісний вміст іонів міді визначали відповідно до методики «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях». Кількісне визначення декспантенолу проводили методом рідинної хроматографії. Потенціометричне визначення pH проводили за методикою Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати та їх обговорення. Стосовно фармакопейних вимог до специфікації на комбінований анти-мікробний спрей для ветеринарії включені наступні розділи: «Опис», «Ідентифікація» (тести з ідентифікації декспантенолу методом ВЕРХ, срібла і міді методом атомно-абсорбційної спектрометрії і специфічна реакція на цитрати), «Відносна густина», «рН», «Об'єм вмісту упаковки», «Випробовування упаковки», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». Окрім того, до аналітичних методик включені розділи, які регламентують вимоги до упаковки, графічного оформлення упаковки, умов зберігання і терміну придатності препарату.

Висновки. У результаті проведених досліджень визначені показники якості спрею «Аргоцид-мідь» для ветеринарії у відповідності з вимогами загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для на шкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби для на шкірного застосування» з метою розробки реєстраційного доষе на ветеринарний препарат. Проведені дослідження будуть використані для розробки та впровадження у виробництво спрею антисептичної дії для застосування у ветеринарії.

Ключові слова: спрей антисептичний; ветеринарний препарат; срібла цитрат; міді цитрат; декспантенол; показники якості

Zh. M. Polova¹, L. G. Almakayeva²¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Ukraine² National University of Pharmacy, Ukraine

Determination of the quality indicators of “Argocid-mid” spray for veterinary use

Aim. To determine the quality indicators of “Argocid-mid” spray for veterinary use, which contains silver and copper citrates, dexpanthenol and is intended for the antiseptic treatment of cattle udder.

Materials and methods. The study object was spray samples containing silver and copper citrate, dexpanthenol and the composition of excipients. The quantitative content of silver ions was determined by the thiocyanometric method. The quantitative content of copper ions was determined by the method “Absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions”. The quantitative determination of dexpanthenol was conducted using liquid chromatography. Potentiometric determination of pH was carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU).

Results and discussion. According to the pharmacopoeial requirements, the following sections are included in the specification for a combined antimicrobial spray for veterinary medicine: “Description”, “Identification” (tests for dexpanthenol identification by HPLC, silver and copper by atomic absorption spectrometry and a specific reaction to citrates), “Relative density”, “pH”, “Packing contents”, “Packing tests”, “Microbiological purity”, “Quantitative determination”. In addition, analytical procedures include sections regulating the requirements to packaging, graphic design of packaging, storage conditions and shelf life.

Conclusions. As a result of the studies conducted the quality indicators of “Argocid-mid” spray for veterinary medicine have been determined according to the requirements of the general monograph of the SPhU 2: “Veterinary liquid medicinal products for cutaneous use” and “Liquid medicinal products for cutaneous use” in order to develop a registration dossier for a veterinary preparation. The studies will be used for the development of the spray with the antiseptic action and its implementation in production for use in veterinary medicine.

Key words: antiseptic spray; veterinary drug; silver citrate; copper citrate; dexpanthenol; quality indicators

Ж. Н. Полова¹, Л. Г. Алмакаева²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина

²Национальный фармацевтический университет, Украина

Определение показателей качества спрея «Аргоцид-медь» для применения в ветеринарии

Целью работы является определение показателей качества спрея «Аргоцид-медь» для применения в ветеринарии, который содержит серебра и меди цитраты, декспантенол и предназначен для антисептической обработки вымени крупного рогатого скота.

Материалы и методы. Объектом исследований были образцы спрея с содержанием серебра и меди цитрата, декспантенола и композиции вспомогательных веществ. Количественное содержание ионов серебра определяли тиоцианометрическим методом. Количественное содержание ионов меди определяли по методике «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Количественное определение декспантенола определяли методом жидкостной хроматографии. Потенциометрическое определение pH проводили согласно методики Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Согласно фармакопейным требованиям в спецификацию на комбинированный антимикробный спрей для ветеринарии включены следующие разделы: «Описание», «Идентификация» (тесты по идентификации декспантенола методом ВЭЖХ, серебра и меди методом атомно-абсорбционной спектрометрии и специфическая реакция на цитраты), «Относительная плотность», «pH», «Объем содержимого упаковки», «Испытания упаковки», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение». Кроме того, в аналитические методики включены разделы, регламентирующие требования к упаковке, графическому оформлению упаковки, условиям хранения и сроку годности.

Выводы. В результате проведенных исследований определены показатели качества спрея «Аргоцид-медь» для ветеринарии в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ 2: «Ветеринарные жидкие лекарственные средства для кожного применения» и «Жидкие лекарственные средства для кожного применения» с целью разработки регистрационного досье на ветеринарный препарат. Проведенные исследования будут использованы для разработки и внедрения в производство спрея антисептического действия для применения в ветеринарии.

Ключевые слова: спрей антисептический; ветеринарный препарат; серебра цитрат; меди цитрат; декспантенол; показатели качества

Вступ. Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно з високими стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі. Система видачі торгових ліцензій передбачає проходження всіма лікарськими засобами (ЛЗ) та ветеринарними препаратами (ВП) експертизи у компетентних уповноважених органах, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам з безпеки, якості та ефективності. Система ліцензування виробництва гарантує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейських ринках ЛЗ та ВП, виготовлена лише виробниками, що мають відповідні ліцензії, діяльність яких регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами із застосуванням принципів управління ризиками для якості. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в ЄС незалежно від того, де реалізується продукція – на території ЄС, чи за його межами [1, 2].

Дотримання вимог GMP українськими виробниками лікарських засобів забезпечує стабільне виробництво лікарських препаратів відповідно до вимог нормативно-технічної документації та проведення контролю якості згідно з аналітичною нормативною документацією. У Директиві ЄС 89/341/ЄЕС зазначається, що «якість лікарських препаратів має бути зумовлена дотриманням принципів GMP». Неякісні ліки не тільки небезпечні для здоров'я людей, а й призводять до матеріальних збитків як для держави, так і для споживача. В Україні відбувається впровадження вимог належних практик для виробництва ВП [3].

До серійного виробництва та реалізації ветеринарні препарати та субстанції допускаються лише після реєстрації Державним департаментом ветеринарної медицини. Документом, який підтверджує реєстрацію препарату в Україні, є реєстраційне посвідчення, яке видається на кожен ветеринарний препарат, субстанцію Державним департаментом ветеринарної медицини.

Виробництво та реалізація ветеринарних препаратів та засобів ветеринарної медицини повинні здійснюватися відповідно до технічних умов, фармакопейних статей і стандартів [4].

Науковцями кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів при Національному фармацевтичному університеті розроблено комбінований антимікробний спрей «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії, що містить срібла та міді цитрати, декспантенол і призначений для антисептичної обробки вимені великої рогатої худоби [5].

Метою роботи є визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії.

Матеріали та методи. Дослідження проведені в лабораторії аналізу, якості і стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»), м. Харків (консультант – кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії аналізу, якості і стандартизації лікарських препаратів Назарова Олена Сергіївна).

До складу спрею входить срібла цитрат (СЦ), що за хімічною структурою являє собою сіль срібла і лимонної кислоти. Отримання розчину СЦ (ТУ У 15.8-35291116-008:2009, виробник ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) складається з двох етапів: перший – переведення срібла в колоїдний розчин наночастинок (отримання наносировини). При цьому у виробництві використовується срібло (99,99 %), деіонізована вода та електричний струм. У результаті процесу розщеплення одержують водний розчин заряджених наночастинок срібла сферичної форми з певними фізичними і хімічними властивостями. Другий етап – трансформація наночастинок в органічний цитрат. На другому етапі в розчин наночастинок срібла при певних умовах додається лимонна кислота, яка повністю руйнує кристалічну решітку наночастинок і формує органічні сполуки срібла з лимонною кислотою.

Отриманий розчин срібла є найбільш безпечною формою срібла для застосування у медицині та ветеринарії. Основні переваги органічного СЦ: органічна форма срібла (срібло + лимонна кислота); краща біологічна доступність і сумісність з живими організмами; відсутність токсичних неорганічних домішок (хлоридів, сульфатів, аміаку та ін.); відсутність наночастинок (наночастинки використовуються тільки в якості сировини і повністю розчиняються на етапі органічної трансформації) [6, 7].

Міді цитрат (МЦ) (II) являє собою кристалічну речовину – світло-зелений порошок. МЦ мало розчинний у воді, легко розчинний в мінеральних кислотах і в розчині аміаку. При 100 °C речовина втрачає дві молекули кристалізаційної води, набуваючи блакитного забарвлення. При сильному нагріванні розкладається з утворенням купрум (II) оксиду і металевої міді. Розчин МЦ – прозора рідина зеленувато-блакитного кольору. Отримання розчину міді цитрату (ТУ У 15.8-35291116-008:2009, виробник ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) є аналогічним методу одержання СЦ.

У рецептуру складу введений декспантенол, що чинить регенеруючу та репаративну дію. Субстанція декспантенолу описана в монографії «Dexpanthenol» Європейської Фармакопеї, Британської Фармакопеї, Фармакопеї США. Пантенол – синтетичний аналог вітаміну B₅. Являє собою в'язку безбарвну або злегка жовтувату прозору рідину (при кімнатній температурі), гігроскопічну, дуже в'язку. Легко змішується з водою, етанолом, метанолом, пропіленгліколем, добре розчиняється в ефірі і хлороформі, слабо розчинний у гліцерині, не розчинний в оліях та жирах.

Були використані наступні методи дослідження.

Відбір проб для перевірки зовнішнього вигляду, маркування, якості та мікробіологічної чистоти. Для перевірки зовнішнього вигляду та маркування продукції зовнішньому огляду піддають середню пробу в розмірі 5 % упаковок від серії. При наявності в переглянутій кількості понад 3 % упаковок, що не відповідають вимогам цих методів контролю якості лікарського засобу за вищевказаними показниками,

уся серія бракується; при наявності 3 % і менше бракується тільки фактично виявлена кількість дефектної продукції.

Для випробовування на мікробіологічну чистоту відбирають 10 упаковок від кожної серії [9].

Опис. Каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору зі специфічним ароматним запахом.

Ідентифікація. На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримання цього піку на хроматограмі розчину порівняння (декспантенол) (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46) [8].

Випробовувані розчини, одержані при кількісному визначенні срібла та міді, повинні мати максимуми поглинання за довжин хвиль 328,1 нм і 324,7 нм, характерних для срібла і міді відповідно (срібло і мідь). 5,0 мл препарату мають давати реакцію (а) на цитрати (ДФУ, 2.3.1) (цитрати).

Відносна густина визначена згідно з ДФУ, 2.2.5, метод 1; *pH* (ДФУ, 2.2.3). *Об'єм вмісту упаковки.* Випробовування проводять на 10 флаконах, попередньо витриманих при температурі 20 °C впродовж 30 хв, за допомогою мірного циліндра.

Перевірка упаковки на герметичність. Флакон поміщають догори дном у стакан, дно якого вислано фільтрувальним папером, витримують впродовж 5 хв; не мають з'являтися краплі препарату на фільтрувальному папері.

Перевірка механічного клапана. На шток клапана поміщають насадку, флакон струшують впродовж 1 хв та проводять не більше 5 натискань на насадку до появи дисперсного струменя. Допускається при відсутності струменя повторити операцію ще раз. Подальша поява дисперсного струменя може відбуватися після першого натискання на насадку. Виділення вмісту упаковки має відбуватися тільки через отвір насадки. Витікання препарату при закритому клапані не допускається.

Кількісне визначення. Декспантенол. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46). Вміст декспантенолу (C₉H₁₉NO₄) в 1 мл препарату має бути від 45,0 мг до 55,0 мг (рис. 1, 2).

Срібло. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ДФУ, 2.2.23).

Випробовуваний розчин. 1,6 мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 100,0 мл (концентрація срібла 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (а). 0,05 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Merck», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 50,0 мл (концентрація срібла 1,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (b). 0,05 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Merck», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу

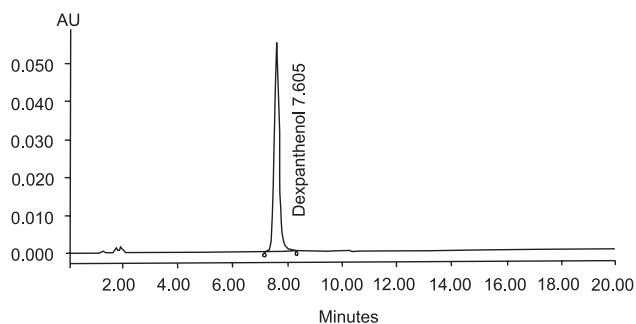


Рис. 1. Хроматограма розчину порівняння для проведення тесту «Кількісне визначення. Декспантенол»

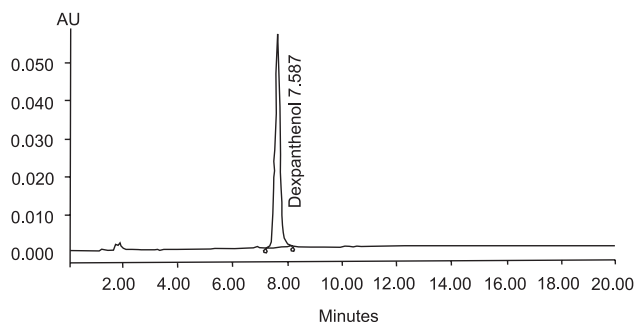


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину для проведення тесту «Кількісне визначення. Декспантенол»

місткістю 25,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти *P*, доводять водою для хроматографії *P* до об'єму 25,0 мл (концентрація срібла 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (с). 0,2 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Merck», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти *P*, доводять водою для хроматографії *P* до об'єму 50,0 мл (концентрація срібла 4,0 мкг/мл) і перемішують.

Вимірюють поперемінно поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння (б) на атомно-абсорбційному спектрометрі, проводячи не менше 5 паралельних вимірювань.

Вміст срібла (X_2) в 1 мл препарату в міліграмах обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{C_x \cdot 1 \cdot 0,05 \cdot 100}{C_0 \cdot 25 \cdot 1,6}, \quad (1)$$

де: C_x – показання приладу при вимірюванні випробовуваного розчину; C_0 – показання приладу при вимірюванні розчину порівняння (б).

Вміст *Ag* (срібла) в 1 мл препарату має бути від 0,112 мг до 0,138 мг.

Примітка. Підготовка до проведення випробувань на атомно-абсорбційному спектрометрі. Перед проведенням випробування проводять калібрування приладу за розчинами порівняння (а), (б), (с) для визначення срібла відповідно до інструкції до приладу. Довжина хвилі для міді – 328,1 нм.

Мідь. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (ДФУ, 2.2.23).

Розчин хлористоводневої кислоти. 54 мл хлористоводневої кислоти *P* доводять водою для хроматографії *P* до об'єму 1000 мл і перемішують.

Випробовуваний розчин. 1,6 мл препарату доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100,0 мл (концентрація міді 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (а). 0,05 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 *N*) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 50,0 мл (концентрація міді 1,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (б). 0,05 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 *N*) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 25,0 мл (концентрація міді 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (с). 0,2 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 *N*) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 50,0 мл (концентрація міді 4,0 мкг/мл) і перемішують.

Вимірюють поперемінно поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння (б) на атомно-абсорбційному спектрометрі, проводячи не менше 5 паралельних вимірювань.

Вміст міді (X_3) в 1 мл препарату в міліграмах обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{C_x \cdot 1 \cdot 0,05 \cdot 100}{C_0 \cdot 25 \cdot 1,6}, \quad (2)$$

де: C_x – показання приладу при вимірюванні випробовуваного розчину; C_0 – показання приладу при вимірюванні розчину порівняння (б).

Вміст *Cu* (міді) в 1 мл препарату має бути від 0,112 мг до 0,138 мг.

Примітка. Підготовка до проведення випробувань на атомно-абсорбційному спектрометрі. Перед проведенням випробування проводять калібрування приладу по розчинах порівняння (а), (б), (с) для визначення міді відповідно до інструкції до приладу. Довжина хвилі для міді – 324,7 нм.

Результати та їх обговорення. В результаті експерименту розроблено специфікацію на комбінований ветеринарний препарат у формі спрею «Аргоцид-мідь». Специфікація (для п. 3.2.Р.5.1 реєстраційного досьє) і аналітичні методики (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) розроблені для засобу комбінований антимікробний спрей для ветеринарії відповідно до вимог загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» (таблиця).

Упаковка. По 200 мл у флаконах з розпилювачем. По 1 флакону разом з інструкцією для застосування поміщають у пачку з картону.

Графічне оформлення упаковки. Графічне оформлення упаковки відповідає графічному зображенню упаковки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності. 2 роки.

Таблиця

Специфікація на комбінований ветеринарний препарат у формі спрею «Аргоцид-мідь»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору зі специфічним ароматним запахом	Візуально
Ідентифікація		
Декспантенол	На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримання цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1, 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібло і мідь	Випробовувані розчини, одержані при кількісному визначенні срібла та міді, повинні мати поглинання за довжин хвиль 328,1 нм і 324,7 нм, характерних для срібла і міді відповідно	За п. 2.2, 8.2, 8.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)
Цитрат	Характерна реакція (а) на цитрати	За п. 2.3 МКЯ, ДФУ, 2.3.1
Відносна густина	Від 1,016 до 1,018 г/см ³	За п. 3 МКЯ ДФУ, 2.2.5, метод 1
pH	Від 2,0 до 5,0	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.2.3
Об'єм вмісту упаковки	Не менше 200 мл	За п. 5 МКЯ
Випробовування упаковки		
Перевірка упаковки на герметичність	Має витримувати вимоги	За п. 6 МКЯ За п. 6.1 МКЯ
Перевірка механічного клапану	Має витримувати вимоги	За п. 6.2 МКЯ
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ² КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10 ¹ КУО/мл. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	За п. 7 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення в 1 мл препарату		
Декспантенолу (C ₉ H ₁₉ NO ₄)	Від 45,0 мг до 55,0 мг	За п. 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібла (Ag)	Від 0,112 мг до 0,138 мг	За п. 8.2 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)
Міді (Cu)	Від 0,112 мг до 0,138 мг	За п. 8.3 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)

Висновки та перспективи подальших досліджень. У результаті проведених досліджень визначені показники якості спрею «Аргоцид-мідь» для ветеринарії у відповідності з вимогами загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби

для нашкірного застосування» з метою розробки реєстраційного дос'є на ВП. Проведені дослідження будуть використані для розробки та впровадження у виробництво спрею антисептичної дії для застосування у ветеринарії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Скрипник, В. Г. Проблеми виробництва ветеринарних препаратів / В. Г. Скрипник, І. А. Березовська // Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. – 2015. – Вип. 16, № 2. – С. 449–453.
- Виробництво ветеринарних препаратів за принципами належної виробничої практики (GMP) – стратегія гарантії якості та відповідності до вимог міжнародних стандартів / Ю. М. Косенко, Л. Є. Зарума, Л. В. Калиновська та ін. // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15, № 2–3. – С. 340–345.
- Величко, В. О. Нормативні складові організації контролю якості продукції на підприємствах ветмедицини / В. О. Величко, Л. В. Курилас, Р. О. Ривак // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15, № 4. – С. 228–233.
- Полова, Ж. М. Нормативні аспекти ветеринарної фармації / Ж. М. Полова // Фармац. часопис. – 2014. – № 2. – С. 118–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.2.2929>
- Ingle, A. P. Bioactivity, mechanism of action, and cyto-toxicity of copper-based nanoparticles: a review / A. P. Ingle, N. Duran, M. Rai // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>

6. Полова, Ж. Н. Использование инновационных фармацевтических технологий при разработке препаратов антимикробного действия / Ж. Н. Полова // Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2014. – № 3 (68). – С. 77–79.
7. Лікування корів, хворих на мастит, наноаквахелатами колоїдів металів / В. Б. Борисевич, Б. В. Борисевич, В. Г. Каплуненко та ін. // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 7. – С. 20–22.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
9. Борщевський, Г. І. Розробка методики кількісного визначення діючих речовин ліпосомального спрею для зовнішнього застосування «Ефіаль» / Г. І. Борщевський, Т. Г. Ярних, В. Н. Чабаний // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2014. – № 6. – С. 15–24.

REFERENCES

1. Skrypnyk, V. H., Berezovska, I. A. (2015). *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterinarykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohii tvaryn*, 16 (2), 449–453.
2. Kosenko, Yu. M., Zaruma, L. Ye., Kalynovska, L. V., Stefanyshyn, H. S., Shkilnyk, O. S. (2014). *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Instytutu biolohii tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok*, 15 (2-3), 340–345.
3. Velychko, V. O., Kurylas, L. V., Ryvak, R. O. (2014). *Naukovo-tekhnichnyi biuleten Instytutu biolohii tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok*, 15 (4), 228–233.
4. Polova, Zh. M. (2014). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 118–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.2.2929>
5. Ingle, A. P., Duran, N., & Rai, M. (2013). Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98 (3), 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>
6. Polova, Zh. N. *Respublikanskii nauchnyi zhurnal "VESTNIK" Iuzhno-Kazakhstanskoi gosudarstvennoi farmatsevticheskoi akademii*, 3 (68), 77–79.
7. Borysevych, B. V., Borysevych, V. B., Kaplunenko, V. H. (2009). *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 7, 20–22.
8. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3)*. (2015). Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovij farmakopeijnij centr yakosti likars'kih zasobiv". (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovij farmakopeijnij centr yakosti likars'kih zasobiv", 1, 1128.
9. Borshchevskiy, H. I., Yarnykh, T. H., Chabanyi, V. N. (2014). *Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy*, 6, 15–24.

Відомості про авторів:

Полова Ж. М., канд. фармац. наук, доцент, в. о. завідувача кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Алмакаєва Л. Г., професор, д-р фармац. наук, завідувачка науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Information about authors:

Polova Zh., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, head of the Department of Pharmaceutical and Industrial technology of medicines, O. O. Bogomolets National Medical University. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Almakayeva L., Professor, Doctor of Pharmacy, Head of laboratory of parenteral and oral liquid medicines, National University of Pharmacy. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Сведения об авторах:

Полова Ж. Н., канд. фармац. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой аптечной и промышленной технологии лекарств, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Алмакаева Л. Г., профессор, д-р фармац. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Надійшла до редакції 29.05.2019 р.